

対称ジエステルのエナンチオ選択的なモノ加水分解反応
Enantioselective monohydrolysis of symmetric diesters

東京大学大学院農学生命研究科 児玉 公一郎
School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo Koichiro KODAMA

派遣期間 2008年9月3日~2009年6月1日
September 3, 2008 – June 1, 2009

研究機関 Department of Chemistry and Biochemistry,
Collage of Arts and Science, Texas Tech University

研究指導者 Prof. Satomi Niwayama

【Summary】

Mono-esters are important building blocks for organic synthesis, but enantioselective monohydrolysis are difficult to control; monohydrolysis reactions produce racemic mixtures. My research goal was to obtain an enantiomer of a symmetric di-ester by using a chiral solvent. Dimethyl bicyclo[2.2.1]hept-2-ene-2,3-dicarboxylate **2** was chosen as a model compound of symmetric diesters. Compound **2** was synthesized and subjected to monohydrolysis reaction in a solvent such as THF/water or achiral 2-methyltetrahydrofuran **5**/water. The resulting product, a racemic mixture of mono-esters (**3**, **4**), was subjected to a chiral gas chromatography to determine enantiomeric excess, which value was not determined due to overlap of the peaks of two enantiomers (**3**, **4**). Next, chiral 2-(S)-methyltetrahydrofuran **1** was being synthesized for enantioselective monohydrolysis reactions.

【イントロダクション】

対称ジエステルは、2つのエステル基を左右対称に持つ化合物であり、1つのエステル基のみを選択的に加水分解することで、キラルなモノエステルを調製することができる。このように2種類のエナンチオマーを作り分ける選択的な加水分解反応は、有機合成において重要性が高く、必要とされているが、一般に等価である2つのエステル基のエナンチオ選択的な加水分解は困難であるといわれている。

エナンチオ選択的なモノ加水分解反応を行うための方法として、酵素 (e.g., エステラーゼ) の利用が考えられる。酵素を利用する方法は、成功する可能性が高いが、酵素を選択・改変し、加水分解条件のスクリーニングなどを行わなければならない、手数を要する割に、得られた条件の汎用性が高くないと思われる。つまり、酵素は厳密に基質 (化合物) の構造を認識するので、違う化合物を基質とする場合には新たに酵素 (の種類・改変部位) の検討からやり直す必要があると思われる。

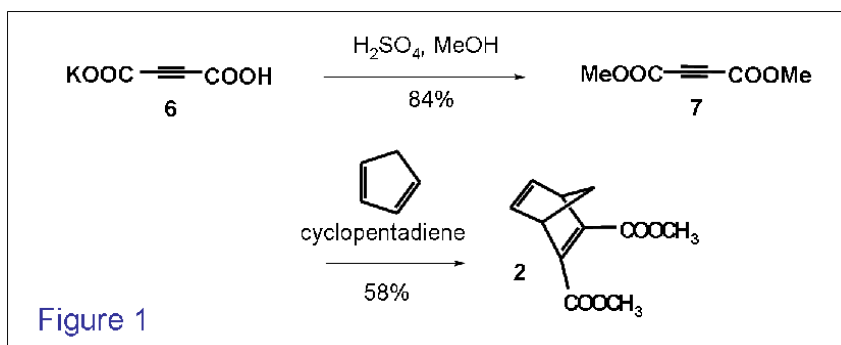
もう一つの方法として、キラルな触媒や溶媒の使用が考えられる。発想としては、酵素の活性中心における局所的環境をキラルな触媒・溶媒で代替するということであり、確実に成功する保障はないが、系が単純で安価な反応系にすることができるという利点があり、十分に検討する価値があると思われる。

対称ジエステルからエナンチオ選択的ではないモノ加水分解、つまりどちらか1つのエステル基を加水分解することでラセミ体を得る反応は、2000年に報告されている (Niwayama, *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 5834-5836)。それ以前の古典的なエステル加水分解反応 (鹼化反応) ではアルコールが溶媒として用いられてきたが、これを THF-水系に変更し、0°C で反応を行うという単純な反応系であるが、反応は定量的に進行し、副産物のジカルボン酸も殆ど生成しないことが報告されている。本研究では、この結果をもとに、THF-水系溶媒の代わりにキラルな (S)-2-メチルテトラヒドロフラン **1** および水を使用することで、エナンチオ選択的なモノ加水分解が進行するかどうか調べることを目的とした。

研究は以下に示す方針で進めることにした。まず、対称ジエステルのモデル化合物として選択したジエステル **2** (dimethyl bicyclo[2.2.1]hept-2-ene-2,3-dicarboxylate) の合成を行う。次に予備実験として、THF-水系溶媒を用いてジエステル **2** のモノ加水分解を行い、反応産物であるモノエステル (**3**, **4**) の鏡像体過剰率を求める。鏡像体過剰率はクロマトグラム上の2つのエナンチオマー由来のピーク強度の比から求める。また予備実験として、ジエステル **2** のモノ加水分解が、ラセミ体である 2-メチルテトラヒドロフラン **5** -水系溶媒を用いても進行することを確認する。最後に、キラルな (S)-2-メチルテトラヒドロフラン **1** -水系溶媒を用いてジエステル **2** の加水分解を行い、光学異性体過剰率を求める。

【実験結果】

①対称ジエステル **2** の合成
ジエステル **2** の合成を、以下の手順で行った。アセチレンジカルボン酸 **6** をメタノールと混合し、硫酸存在下室温で4日攪拌することでメチルエステル **7** を得た(収率84%)。次に、シクロペンタジエンと混合し、0°Cで2時間ディールスーアルダー反応を行った。



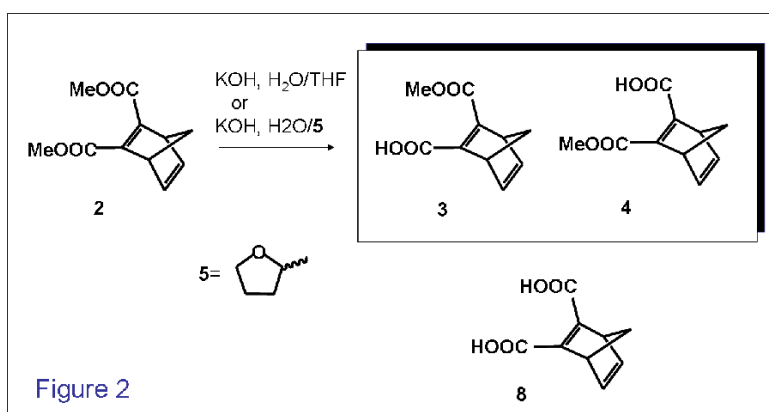
蒸留によりジエステル **2** を精製(収率58%)し、NMR (1D NMR, COSY, DEPT, gHMQC) により合成の確認を行った。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 2.07 (1H, dd), 2.25 (1H, dd), 3.76 (6H, s), 3.91 (2H, m), 6.89 (2H, dd); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ= 50.58, 52.03, 71.54, 140.95, 151.01, 164.01。

②対称ジエステル **2** の (エナンチオ選択的でない) モノ加水分解反応

THF-水系の溶媒を用いて、モノ加水分解を行った。ジエステル **2** (0.25 g) を THF (2 mL) と水 (20 mL) と混合してから 1.7 等量の水酸化カリウムを加え、氷上で2時間攪拌した。塩酸で中和することで反応を終了させ、酢酸エチルを加えて分液操作を行った後に、シリカゲルクロマトグラフィーでモノエステル (**3**, **4**) の精製を行った。合成の確認は NMR (1D NMR, COSY, DEPT, gHMQC) で行った。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 2.03 (1H, dd), 2.14 (1H, dd), 3.85 (3H, s), 4.02 (1H, m), 4.12 (1H, m), 6.80 (2H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ= 53.18, 53.56, 54.43, 72.46, 141.65, 142.29, 150.96, 161.84, 162.35, 167.95。

5回独立にモノ加水分解を行ったが、単離収率は93%を超えなかった。その原因として、原料であるジエステル **2** が残存している可能性や、ジカルボン酸 **8** が生成した可能性が疑われた。ジエステル **2** の存在比がモノエステル (**3**, **4**) の100分の1以下であることは、粗生成物の NMR 測定を行い、3.76 ppm・3.85 ppm および 6.85 ppm 付近における積分値の比較より確認されたが、反応液を HPLC で分析したところ、ジカルボン酸 **8** 由来のピークも検出された。単離収率が文献値 (99%) より低かった理由を考察するためには、HPLC で反応収率を求め、反応が定量的に進行したことを確認しておく必要があると思われる。

また、THF の代わりに 2-メチルテトラヒドロフラン **5** を用いた場合も反応が進行した。この結果は、(S)-2-メチルテトラヒドロフラン1-水系の溶媒を用いてモノ加水分解を行うことが可能であることを示している。



③光学異性体過剰率の算出

光学異性体過剰率を算出するために、クロマトグラフィーを利用して2つのエナンチオマー (**3**, **4**) の分離を試みた。最初に、β-シクロデキストリン誘導体を固定したキラルカラム (ORpak CDBS-453) を用いて HPLC による分離を試みたが、2つのエナンチオマー (**3**, **4**)

は分離しなかった。次に、同じくβ-シクロデキストリン誘導体を固定したキラルカラム (CycloSil-B) を用いて、ガスクロマトグラフィー (GC) による分離を試みたところ、ピークテーリングによる重なりのため、光学異性体の存在比を計算できなかった (Figure 3)。GC の様々なパラメーターを変更して分析を行ったが、テーリングは解消しなかった。その原因として、モノエステル (3, 4) のカルボキシル基が持つ極性のため、シクロデキストリン誘導体と非特異的な相互作用を起こした可能性が疑われた。

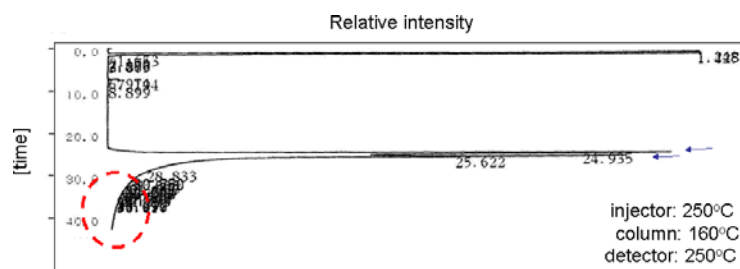


Figure 3

そこで、モノエステル (3, 4) のカルボキシル基をシリル化することを試みた。文献 (Aoyama, *J. Chromatogr.*, 1983, 265, 57-68) に従い、硫酸ナトリウム (脱水剤) 存在下で *N*-(trimethylsilyl)imidazole (TMSIM 10) と反応させることで、シリル化を行った。反応進行の確認は、反応液を NMR 分析することで行った。しかしながら、GC クロマトグラム上でシリル化産物 (9, 11) と思われるピークを同定できなかった。

④(S)-2-メチルテトラヒドロフラン 1 の合成

(S)-2-メチルテトラヒドロフラン 1 の合成は、文献 (Iffland *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 4150-4151) に従い、Figure 5 に示す手順で行った。まず最初にアルコール 12 (*d*-tetrahydrofurfuryl alcohol) をピリジンに溶解し、無水フタル酸 13 と混合し、125°C で 2 時間還流した。トルエンと飽和食塩水を加えて分液操作を行った後に、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、フタル酸エステルのラセミ体 14 を得た (収率 70%)。フタル酸エステル 14 (1.6 g) をブルシンニ水和物 (2.8 g) と混合した。加熱することでアセトン (8.8 mL) に溶解させ、室温で 5 日放置することで、フタル酸エステル 14 のエナンチオマー 15 とブルシン複合体の結晶 (塩) を得た。三回再結晶化させることで、光学分割を行った。この塩に塩酸を加えてエナンチオマー 15 を遊離させた後に加水分解することで、キラルなアルコール 16 を得ることができる。

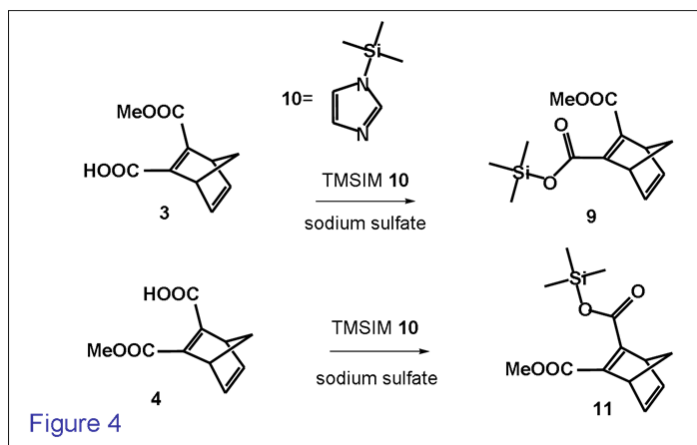


Figure 4

次に、アルコール 16 をトシル化するための条件を予備的に検討した。アルコール 12 (4.9 mL) をピリジン (9.7 mL) と混合した後に、塩化 *p*-トルエンスルホン (12.2 g) を加え、5°C で 20 時間攪拌した。エーテルと飽和塩化アンモニウムを加えて分液操作を行った後に、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、トシル化されたアルコールを得た (収率 87%)。

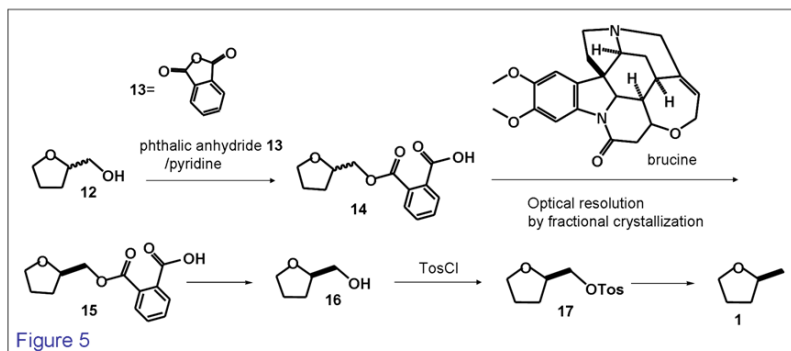


Figure 5